



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/ES\\_GL/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/ES_GL/intro)

## Tratamento farmacolóxico

Versión de 2016

### 13. Fármacos biolóxicos

Introducíronse novas perspectivas nos últimos anos con substancias coñecidas como fármacos biolóxicos. Os médicos utilizan este termo para os fármacos producidos mediante enxeñería biolóxica, que, a diferenza do metotrexato ou a leflunomida, están dirixidos contra moléculas específicas (factor de necrose tumoral ou TNF, interleucina 1 ou 6, ou un antagonista do receptor dos linfocitos T). Os fármacos biolóxicos identificáronse como medios importantes para bloquear o proceso inflamatorio, típico da AIX. Na actualidade existen diversos fármacos biolóxicos, case todos especificamente aprobados para o seu uso na AIX.

Os fármacos biolóxicos son moi caros. Desenvolvéronse fármacos biosimilares para varios destes tratamentos, de modo que tras expirar a patente, poden estar dispoñibles fármacos similares cun custo menor. En xeral, todos os fármacos biolóxicos están asociados cun aumento do risco de infección. Por tanto, é importante insistir na información para os pais e para o paciente así como nas medidas profilácticas, como as vacinas (tendo en conta que as vacinas atenuadas só se recomendan antes de iniciar o tratamento, mentres que outras vacinas poden administrarse durante o tratamento). A detección da tuberculose (test cutáneo da tuberculose ou PPD) tamén é obrigatorio en pacientes para os que se considere o tratamento biolóxico. En xeral, sempre que se produce unha infección, o tratamento cun fármaco biolóxico debe interromperse, polo menos, de forma temporal. Con todo, a interrupción debe comentarse sempre co médico a cargo do tratamento segundo cada caso en particular.

En canto á posible asociación con tumores, consulte a sección sobre os anti-TNF a continuación.

---

Existe información limitada sobre o uso dos fármacos biolóxicos durante o embarazo, pero, en xeral, recoméndase interromper o uso dos fármacos. Unha vez máis, recoméndase unha avaliación de cada caso en particular.

Os riscos asociados ao uso doutros fármacos biolóxicos poden ser similares aos comentados para os tratamentos con anti-TNF. Con todo, o número de pacientes tratados é menor e o seguimento é máis curto. Algunhas complicacións observadas durante o tratamento, como a aparición nalgúns pacientes da síndrome de activación macrofáxica parece estar relacionado con maior probabilidade á enfermidade subxacente (AIX sistémica para a síndrome de activación macrofáxica) que ao propio tratamento. A dor coa inxección que leva á suspensión de tratamento obsérvase principalmente con anakinra. As reaccións anafilácticas obsérvanse principalmente cos tratamentos intravenosos.

### **13.1 Fármacos anti-TNF**

Os fármacos anti-TNF bloquean selectivamente ao TNF, un mediador esencial do proceso inflamatorio. Utilízanse como tratamento único ou en asociación con metotrexato e son efectivos na maioría dos pacientes. O seu efecto é bastante rápido e a súa seguridade demostrou ser boa, polo menos durante uns cantos anos de tratamento (ver a continuación a sección de seguridade). Con todo, é necesario realizar seguimentos máis prolongados para establecer os posibles efectos secundarios a longo prazo. Os fármacos biolóxicos para a AIX, incluídos diferentes tipos de fármacos anti-TNF, son os máis utilizados e difiren considerablemente en termos de forma e frecuencia de administración. Etanercept adminístrase por vía subcutánea unha ou dúas veces por semana, adalimumab adminístrase por vía subcutánea cada 2 semanas e infliximab adminístrase mediante perfusión intravenosa mensual intravenosa. Outros séguense investigando (por exemplo, golimumab e certolizumab pegol).

En xeral, os anti-TNF empréganse para a maioría das categorías de AIX, fóra da AIX sistémica, nese caso utilízanse normalmente outros fármacos biolóxicos, como anti-IL-1 (anakinra e canakinumab) e anti-IL-6 (tocilizumab). Normalmente, a oligoartrite persistente non se trata con fármacos biolóxicos. Como é o caso de todos os fármacos de segundo nivel, os fármacos biolóxicos deben administrarse baixo estrito control médico.

---

Todos os fármacos teñen un potente efecto antiinflamatorio que persiste mentres se administran. Os efectos secundarios están representados principalmente por unha maior susceptibilidade ás infeccións, especialmente á tuberculose.

Os signos de infección grave deben levar á suspensión do fármaco. Nalgúns casos pouco frecuentes, o tratamento asociouse co desenvolvemento de enfermidades autoinmunes distintas á artrite. Non existen probas de que o tratamento poida ocasionar unha maior incidencia de cancro nos nenos.

Hai algúns anos, a Administración estadounidense de Fármacos e Alimentos emitiu unha advertencia sobre o posible incremento de tumores (especialmente de linfomas) asociado a uso prolongado destes fármacos. Non existen evidencias científicas de que este risco sexa real, aínda que tamén se suxeriu que a propia enfermidade autoinmune estea asociada cun pequeno incremento na taxa de formación de neoplasias (tal e como ocorre en adultos). É importante que os médicos comenten coas familias o perfil de riscos e beneficios asociados co uso destes fármacos.

Posto que a experiencia cos inhibidores do TNF é recente, séguese sen ter datos reais de seguridade a longo prazo. A seguinte sección describe os anti-TNF que están dispoñibles na actualidade.

### **13.1.1 Etanercept**

**Descrición:** Etanercept é un bloqueante do receptor do TNF, o que significa que o fármaco evita a unión entre o TNF e o seu receptor sobre as células da inflamación, bloqueando ou diminuindo así o proceso de inflamación que é a base da artrite idiopática xuvenil.

**Dose/formas de administración:** Etanercept adminístrase mediante inxección subcutánea, xa sexa unha vez á semana (0,8 mg/kg por semana, cun máximo de 50 mg/kg por semana) ou dúas veces á semana (0,4 mg/kg, cun máximo de 25 mg dúas veces á semana). Os pacientes e os membros da familia poden aprender a autoadministrarse as súas inxeccións.

**Efectos secundarios:** Poden producirse reaccións locais (eritema, proído, inflamación) no lugar da inxección, pero normalmente son de curta duración e de intensidade leve.

**Indicacións para as principais enfermidades reumáticas pediátricas:** Artrite idiopática xuvenil con evolución poliarticular en

---

nenos que non responderon a outros fármacos como o metotrexato. Utilizouse (sen unha clara evidencia ata a data) para tratar a uveíte asociada á AIX cando o metotrexato e o tratamento con esteroides tópicos son insuficientes.

### **13.1.2 Infliximab**

**Descrición:** Infliximab é un anticorpo monoclonal quimérico (parte do fármaco deriva dunha proteína de rato). Os anticorpos monoclonais únense ao TNF, bloqueando ou diminuindo así o proceso de inflamación que é a base da artrite idiopática xuvenil.

**Dose/formas de administración:** Infliximab adminístrase por vía intravenosa no hospital, normalmente cada 8 semanas (6 mg/kg en cada perfusión) e en asociación con metotrexato para reducir os seus efectos secundarios.

**Efectos secundarios:** Durante a perfusión, poden producirse reaccións alérxicas, que oscilan desde reaccións leves (dificultade para respirar, erupción cutánea eritematosa, proído) que se tratan con facilidade, ata reaccións alérxicas graves con hipotensión (diminución da tensión arterial) e risco de shock. Estas reaccións alérxicas prodúcense con maior frecuencia tras as primeiras perfusións e débense a unha inmunización fronte a unha parte da molécula, que é de orixe murino (de rato). Se se produce unha reacción alérxica, interrómpeuse o uso do fármaco. O uso dunha dose menor (3 mg/kg/perfusión), aínda que efectiva, normalmente está asociada cunha maior frecuencia de acontecementos adversos que tamén poderían ser graves.

**Indicacións para as principais enfermidades reumáticas pediátricas:** Infliximab non está aprobado para a artrite idiopática xuvenil, e utilízase fóra de ficha técnica (é dicir, non existe indicación na ficha técnica do fármaco para o seu uso na artrite idiopática xuvenil).

### **13.1.3 Adalimumab**

**Descrición:** Adalimumab é un anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais únense ao TNF, bloqueando ou diminuindo así o proceso de inflamación que é a base da artrite idiopática xuvenil.

**Dose/formas de administración:** Adminístrase mediante unha

---

inxección subcutánea cada 2 semanas (24 mg/metro cadrado por inxección ata un máximo de 40 mg por inxección), normalmente en asociación con metotrexato.

**Efectos secundarios:** Poden producirse reaccións locais (eritema proído, inflamación) no lugar da inxección, pero normalmente son de curta duración e de intensidade leve.

**Indicacións para as principais enfermidades reumáticas pediátricas:** Artrite idiopática xuvenil con evolución poliarticular en nenos que non responderon a outros fármacos como o metotrexato. Utilizouse (sen unha clara evidencia ata a data) para tratar a uveíte asociada á AIX cando o metotrexato e o tratamento con esteroides tópicos son insuficientes.

## 13.2 Outros fármacos biolóxicos

### 13.2.1 Abatacept

**Descrición:** Abatacept é un fármaco cun mecanismo de acción diferente, dirixido fronte a unha molécula (CTL4Ig) importante para a activación dos glóbulos brancos chamados linfocitos T. Na actualidade, pode usarse para tratar nenos con poliartrite que non responden ao metotrexato ou a outros fármacos biolóxicos.

**Dose/formas de administración:** Abatacept adminístrase mensualmente por vía intravenosa no hospital (10 mg/kg en cada perfusión) e en asociación con metotrexato para reducir os seus efectos secundarios. Está a estudarse o abatacept por vía subcutánea para a mesma indicación.

**Efectos secundarios:** Ata a data non se observaron efectos adversos de importancia.

**Indicacións para as principais enfermidades reumáticas pediátricas:** Artrite idiopática xuvenil con evolución poliarticular en nenos que non responderon a outros fármacos como o metotrexato ou os fármacos anti-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Descrición:** Anakinra é a versión recombinante dunha molécula natural (o agonista do receptor da IL-1) que interfere coa acción da IL-1 para inhibir o proceso de inflamación, en concreto na artrite idiopática

---

xuvenil sistémica e nas síndromes autoinflamatorias como as síndromes periódicas asociadas á criopirina (CAPS).

**Dose/formas de administración:** Anakinra adminístrase por vía subcutánea todos os días (normalmente entre 1 e 2 mg/kg, ata 5 mg/kg nalgúns nenos de peso baixo cun fenotipo grave, e de cando en cando máis de 100 mg ao día en cada administración diaria) na artrite idiopática xuvenil sistémica.

**Efectos secundarios:** Poden producirse reaccións locais (punto vermello, proído, inflamación) no lugar da inxección, pero normalmente son de curta duración e de intensidade leve. Os acontecementos adversos graves durante o tratamento son pouco frecuentes e inclúen: algunhas infeccións graves, algúns casos de hepatites e, en pacientes de AIX sistémica, algúns casos de síndrome de activación dos macrófagos.

**Indicacións para as principais enfermidades reumáticas pediátricas:** O fármaco está indicado en pacientes con síndromes periódicas asociadas á criopirina (CAPS) a partir dos 2 anos de idade. A miúdo utilízase de forma fóra de ficha técnica, é dicir, non existe indicación para o tratamento) nos pacientes de artrites idiopática xuvenil sistémica corticodependente (nos que non se poden diminuír os (corticoides) e algunhas outras enfermidades autoinflamatorias.

### 13.2.3 Canakinumab

**Descrición:** Canakinumab é un anticorpo monoclonal de segunda xeración específico para unha molécula chamada interleucina 1 (IL-1), polo que inhibe o proceso de inflamación, en concreto na artrite idiopática xuvenil sistémica e síndromes autoinflamatorias, como as síndromes periódicas asociadas á criopirina (CAPS) .

**Dose/formas de administración:** Canakinumab adminístrase por vía subcutánea cada mes (4 mg/kg en cada inxección) na artrite idiopática xuvenil sistémica.

**Efectos secundarios:** Poden producirse reaccións locais (eritema, proído, inflamación) no lugar da inxección, pero normalmente son de curta duración e de intensidade leve.

**Indicacións para as principais enfermidades reumáticas pediátricas:** Recentemente, o fármaco aprobouse para o seu uso en pacientes con artrite idiopática xuvenil sistémica que sexan corticodependentes e en nenos con síndromes periódicas asociadas á

---

criopirina (CAPS).

### **13.2.4 Tocilizumab**

**Descrición:** Tocilizumab é un anticorpo monoclonal específico para o receptor dunha molécula chamada interleucina 6 (IL-6), inhibindo o proceso de inflamación, en concreto, na artrite idiopática xuvenil sistémica.

**Dose/formas de administración:** Tocilizumab adminístrase por vía intravenosa no hospital. Na AIX sistémica, tocolizumab adminístrase cada 15 días (8 mg/kg en nenos que pesan máis de 30 kg, ou 12 mg/kg en nenos que pesan menos de 30 kg) e normalmente en asociación con metotrexato ou corticoesteroides. Na AIX non sistémica con evolución poliarticular, tocilizumab adminístrase cada 4 semanas (8 mg/kg en nenos que pesan máis de 30 kg ou 10 mg/kg en nenos que pesan menos de 30 kg).

**Efectos secundarios:** Poden producirse reaccións alérxicas xerais. Son raros outros acontecementos adversos graves durante o tratamento. Estes inclúen algunhas infeccións graves, algúns casos de hepatites e, nos pacientes de AIX sistémica, algúns casos de síndrome de activación macrofáxica. Algunhas veces obsérvanse anomalías nas encimas hepáticas (transaminasas) e diminución das células sanguíneas, como as plaquetas e os neutrófilos, así como cambios nos niveis de lípidos.

#### **Indicacións para as principais enfermidades reumáticas**

**pediátricas:** Recentemente, o fármaco recibiu a aprobación para o seu uso en pacientes de artrites idiopática xuvenil sistémica corticodependentes e tamén na artrite idiopática xuvenil con evolución poliarticular en nenos que non responderon a outros fármacos como o metotrexato.

### **13.3 Outros fármacos biolóxicos dispoñibles ou en estudo**

Existen outros fármacos biolóxicos como rilonacept (anti-IL-1 de administración por vía subcutánea), rituximab (anti-CD20 para perfusións intravenosas), tofacitinib (inhibidor de JAK-3 tomado como comprimido) e outros que se están utilizando no tratamento dalgunhas enfermidades reumáticas en adultos e soamente de forma experimental en nenos. Os estudos para avaliar o seu perfil de eficacia e seguridade

---

están a realizarse ou iniciaranse nos próximos anos. Na actualidade, dispónse de información moi limitada sobre o seu uso en nenos.